

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**24 janvier 2018**

*Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017*

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 11 octobre 2017  
a fait l'objet d'une audition le 10 janvier 2018 et d'observations écrites examinées le 24  
janvier 2018.*

**rivaroxaban****XARELTO 10 mg, comprimé pelliculé**

B/5 (CIP : 34009 388 381 0 7)

B/10 (CIP : 34009 388 382 7 5)

B/30 (CIP : 34009 388 383 3 6)

**XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP: 34009 219 225 1 6)

B/28 (CIP: 34009 219 226 8 4)

B/42 (CIP: 34009 219 227 4 5)

**XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP: 34009 219 229 7 4)

B/28 (CIP: 34009 219 230 5 6)

**XARELTO 15 mg + 20 mg, comprimé pelliculé**

Kit d'initiation : 49 comprimés (42x15 mg + 7x20 mg) (CIP: 34009 300 788 5 3)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	<b>B01AF01 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.</b></li> <li>- <b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie</b></li> </ul>

	<p>pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récides,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Dates initiales (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 septembre 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 10 mg),</li> <li>- 9 décembre 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV et traitement TVP et prévention de leurs récides (comprimés à 15 et 20 mg),</li> <li>- 15 novembre 2012 : traitement des EP et prévention de leurs récides (comprimés à 15 et 20 mg).</li> </ul>
Classification ATC	<p>2017  B Sang et organes hématopoïétiques  B01 Agents Antithrombotiques  B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa  B01AF01 rivaroxaban</p>

## 02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :**

### 02.1 Service Médical Rendu

#### 2.1.1 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV

▮ La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, telles que l'AVC qui se caractérise par sa sévérité et altère fortement la qualité de vie.

▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables du rivaroxaban reste important dans cette indication.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et les trois autres anticoagulants non antivitamine K.

▮ XARELTO est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO reste important en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.**

### **2.1.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP**

▮ La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux). Il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire et à visée préventive de leurs récurrences.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban reste important dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences. Son évaluation au-delà de 12 mois de traitement n'est documentée qu'en comparaison au placebo.

▮ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, y compris en cas de traitement prolongé.

▮ XARELTO est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 15 et 20 mg reste important dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, y compris en cas de traitement prolongé. La Commission souligne que les données disponibles (études EINSTEIN-PE et EINSTEIN-DVT) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'événement thromboembolique veineux.**

### **2.1.3 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG**

▮ La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

▮ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

▮ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban reste important dans cette indication.

▮ XARELTO 10 mg reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport à l'énoxaparine.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO, en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes**

**ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, reste important.**

## **02.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **2.2.1 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV**

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que les spécialités XARELTO 15 mg et 20 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.

### **2.2.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP**

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.

### **2.2.3 Thromboprophylaxie en chirurgie pour programmée PTH/PTG**

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que XARELTO 10 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

## 03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM :

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que [...] »,
- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou »,
- « Traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences », y compris en cas de traitement prolongé.

### ▸ Taux de remboursement proposé : 65 %

### ▸ Recommandations de bon usage

Les études observationnelles dans la fibrillation atriale non valvulaire analysées par la Commission, et notamment celles demandées lors des évaluations initiales, ont identifié différents mésusages des AOD, notamment les sous-dosages intentionnels qui exposent les patients à une moindre efficacité du traitement anticoagulant, et leur utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement anticoagulant par AOD n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0 et maladie valvulaire). Des pratiques similaires existent également sous AVK, bien qu'elles semblent moins fréquentes. Leur prescription chez des patients CHA2DS2-VASC=0 a été observée dans ces mêmes études et des cas de sous-dosages intentionnels ont également été signalés par des experts. La Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique.

### ▸ Demande de données

La Commission souhaite que les analyses des études observationnelles en cours soient améliorées dans l'objectif de mieux étayer les évaluations à venir.